

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. W. Schmid

**Die Beeinflußbarkeit
des exogenen und endogenen Pyrogen-Fiebers
am Kaninchen durch Adrenolytika**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Philipps-Universität zu Marburg**

vorgelegt von

Bruno Walbaum
Zahnarzt aus Verl

**Marburg
1966**

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. W. Schmid

Die Beeinflußbarkeit
des exogenen und endogenen Pyrogen-Fiebers
am Kaninchen durch Adrenolytika

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Bruno Walbaum

Zahnarzt aus Verl

Marburg
1966



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 30. Juni 1966

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Referent: Prof. Dr. med. W. Schmid

Correferent: Prof. Dr. med. et med. dent H. Heuser

Meinem lieben Vater in Dankbarkeit gewidmet

Disposition

	<u>Seite</u>
<u>Einleitung</u>	
<u>Hauptteil</u>	
I. Methode	2
II. Versuchsergebnisse	4
1. Versuche mit Pyrogen	4
2. Versuche mit Isoptin [®] und Pyrogen	4
3. Versuche mit α -Methyl-Dopa und Pyrogen	8
4. Versuche mit Ergotamin und Pyrogen	11
5. Versuche mit Dihydroergotoxin und Pyrogen	17
6. Versuche mit Chinin und Pyrogen	21
III. Diskussion	26
<u>Schluß</u>	
Zusammenfassung	28
Anhang	

Einleitung

Durch intravenöse Injektion von Lipopolysacchariden aus gramnegativen Bakterien läßt sich am Kaninchen biphasisches Fieber erzeugen. ⁽¹⁸⁾ Dabei wird die erste Fieberphase dem exogen zugeführten Pyrogen zugeschrieben, während die zweite durch ein körpereigenes, infolge der exogenen Pyrogenwirkung entstandenes, endogenes Pyrogen gebildet wird. ^(1,2,3,19)

Untersuchungen über die endogene Pyrogenbildung hatten ergeben, daß Pharmaka zentralen Wirkungstyps wie Amidopyrin, Pikrotoxin, Cardiazol und Reserpin einen hemmenden Einfluß ausüben. ⁽⁵⁾

Narkotika wie Evipan [®] und Urethan und das ähnlich wirkende Phenacetin liessen hingegen die endogene Pyrogenbildung unbeeinflusst. ⁽⁵⁾

Da aus diesen Versuchen kein genaueres Verständnis über den Ort und Mechanismus der endogenen Pyrogenbildung - bzw. deren Hemmung - gewonnen werden konnte, wurde die Wirkung weiterer Pharmaka auf das exogene und endogene Pyrogen untersucht. Dazu wurden unterschiedlich wirkende Medikamente herangezogen. Allen gemeinsam war die Wirkung auf den Adrenalin-Mechanismus. So wurden geprüft: der β -Rezeptoren-Blocker Isoptin [®], ^(4,6,16,17) der Dopa-Decarboxylase-Hemmer α -Methyl-Dopa, ^(7,12,13) die sympathicolytisch wirkenden Alkaloide Ergotamin ^(8,14) und Dihydroergotoxin ^(8,11) sowie das Chinin, ^(9,15) das außer der zentralen Temperatur-Regelung und dem Stoffwechsel auch den Sympathicus hemmt.

Es sollte festgestellt werden, ob durch Beeinflussung des Sympathicus und des Serotonin-Mechanismus (die einzelnen Pharmaka besitzen außer dem in dieser Hinsicht noch nicht untersuchten Isoptin [®] auch Anti-Serotonin-Wirkung ^(8,10,20)) die endogene Pyrogen-Bildung gehemmt werden kann oder ob andere Wirkungskomponenten der Pharmaka zur Entfaltung kommen würden.

I. Methode

An Kaninchen verschiedener Rasse und beiderlei Geschlechts wurden von Oktober 1964 bis April 1965 124 Versuche durchgeführt. Ihr Gewicht lag zwischen 1920 g und 4600 g. (Mittleres Gewicht 3180 g) Die Tiere wurden in Einzelboxen aus Gitterdraht gehalten und mit dem Trockenmischfutter Altromin[®] der Firma Altrogge / Lage gefüttert. Zwischen den Versuchen eines einzelnen Tieres wurde eine Mindestrekonvalenzzeit von 8 Tagen eingelegt.

Gemessen wurden

1. Temperaturen
 - a) Rectaltemperatur
 - b) Temperatur in der Ohrmuschel
2. Herzfrequenz
3. Atemfrequenz

Die Temperaturmessung erfolgte mit Thermoelementsonden der Firma ellab / Kopenhagen. Auf einem Thermorapidgerät derselben Firma wurden die Temperaturen in Grad Celsius abgelesen. Die Herzfrequenz wurde mit einem Kardioskript - S - Gerät der Firma Schwarzer / München registriert und die Atemfrequenz durch Auszählen über 30 Sekunden mit einer Stoppuhr ermittelt. Die Messungen erfolgten viertelstündlich.

Zur Fiebererzeugung wurde den Spendertieren in sämtlichen Versuchen 0,001 mg/l Pyrogen, ein Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi, intravenös verabreicht.

Zum Nachweis des endogenen Pyrogens wurde an den Spendertieren 100 bis 120 Minuten (Min.) nach der Pyrogeninjektion eine Herzpunktion durchgeführt. Das dabei gewonnene Kaninchenblut (30 bis 40 ml) wurde nach Zugabe von jeweils einigen Tropfen Thrombocid für 20 bis 25 Min. bei 5000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert. Das so gewonnene Plasma wurde auf unbehandelte Empfängertiere intravenös übertragen.

Die Temperatur im Versuchsraum schwankte zwischen 20° und 25° C. Während der Versuche wurden die Tiere in einen allseits offenen Spezialkäfig⁽¹⁸⁾ gesetzt, der einen normalen Wärmeaustausch gestattete.

Um die endogene Pyrogenbildung zu beeinflussen, wurden verschiedene Pharmaka intravenös verabreicht.

- a) Das Isoptin[®]. Es wurde teils intravenös injiziert, teils mit 0,9%-iger Kochsalzlösung verdünnt, als Infusion verabreicht.
- b) Das α -Methyl-Dopa. Es wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und über die Randvenen des Ohres injiziert.
- c) Das Ergotamin. Es wurde als Ergotamin-tartrat in aqua dest. gelöst, danach teils als Injektion, teils mit Kochsalzlösung verdünnt, als Infusion verabreicht.
- d) Das Dihydroergotoxin. Es wurde als Dihydroergotoxin-methansulfonat in aqua dest. gelöst und mit Kochsalz verdünnt. Die Applikation erfolgte in Form der einmaligen Injektion oder als 1 - 2 Stunden dauernde Infusion.
- e) Das Chinin. Es wurde als Suspension mit Hilfe einer Magen-Sonde gegeben.

Die Infusionen wurden mit Hilfe eines Infusionsgerätes der Firma B. Braun / Melsungen durchgeführt. Die Dauer der Infusionen schwankte zwischen $1 \frac{1}{4}$ und $2 \frac{1}{4}$ Std. Während sämtlicher Versuche wurde mit sterilen Instrumenten und Gefäßen gearbeitet.

Bei Auswertung der Versuche wurden die Stundenwerte der verschiedenen Meßwerte der Einzelgrößen zusammengefaßt. Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse wurde nach der Beziehung $\sigma = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{n-1}}$ der mittlere Fehler der Einzelmessung, nach der Beziehung $\epsilon = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ der mittlere Fehler des Mittelwertes bestimmt.

(x = Einzelmessung, $\bar{x}$ = Mittelwert; σ = mittlerer Fehler der Einzelmessung;

ϵ = mittlerer Fehler des Mittelwertes; n = Anzahl der Versuche)

Wegen der verschiedenen Dosierung der einzelnen Medikamente wurde im Text meist mit Tabellen gearbeitet.

II. Versuchsergebnisse

1. Versuche mit Pyrogen

Um einen Vergleich für die Wirkungen der einzelnen Pharmaka auf das Pyrogen-Fieber zu haben, wurden 9 Versuche nur mit Pyrogen ausgeführt. In 4 Versuchen stieg nach der Injektion von 0,001 mg/kg Pyrogen nach einer Latenzzeit von etwa 15 Min. die Rectaltemperatur an. Der Fieberverlauf war 2-gipflig. Der erste Gipfel ($+1,45^{\circ}\text{C}$) trat nach 90 Min., der zweite ($+1,9^{\circ}\text{C}$) nach 225 Min. auf. Der Ausgangswert wurde nach 390 Min. erreicht.

Während des Anstiegs der Rectaltemperatur fiel die Ohrtemperatur ab, erreichte aber bei der Entfieberung der Kaninchen wieder den Ausgangswert.

Die Herzfrequenz stieg nach der Pyrogeninjektion an, während die Atmung langsamer und ruhiger wurde. ⁽¹⁹⁾

Zur Bestimmung des endogenen Pyrogens wurde in 5 weiteren Versuchen eine Herzpunktion durchgeführt und das aus dem dabei gewonnenen Blut erhaltene Plasma auf unbehandelte Empfängertiere übertragen. (siehe Methode!)

Während die Spendertiere ein ähnliches Verhalten wie in den oben beschriebenen Versuchen zeigten, brachte die Plasmainjektion bei den Empfängertieren nach einer kurzen Latenzzeit von etwa 8 Min. einen Anstieg der Rectaltemperatur um $1,1^{\circ}\text{C}$. Der Fieberverlauf war 1-gipflig. Der Zeitpunkt des höchsten Wertes trat nach 105 Min. auf. Nach Überschreiten des höchsten Wertes fiel die Rectaltemperatur kontinuierlich ab und erreichte nach etwa 300 Min. den Ausgangswert. (siehe Abbildung 1)

Während die Ohrtemperatur beim Anstieg der Rectaltemperatur abfiel und bei der Entfieberung wiederum anstieg, hatte die Plasmaübertragung auf Herz- und Atemfrequenz kaum einen Effekt. ⁽¹⁹⁾

2. Versuche mit Isoptin [®] und Pyrogen

Isoptin [®] ist α -Isopropyl- α [(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3,4-dimethoxyphenyl-acetonitril. Es wird als β -Rezeptoren-Blocker bezeichnet.

net. Hervorgehoben wurde die durchblutungsfördernde Wirkung besonders auf die Coronargefäße des Herzens. ⁽⁶⁾ Aber auch andere Organe wie z.B. das Gehirn werden nach höherer Dosierung stärker durchblutet. ⁽¹⁷⁾ Beim intakten Hund steigen die Frequenz und das Minutenvolumen bei Abnahme des peripheren Widerstandes. Carotissinusreflexe und zentrale Vaguserregung sind nach Isoptin [Ⓡ] weniger wirksam. Die Substanz wirkt spasmolytisch am Meerschweinchen-darm. Der O_2 -Verbrauch von Leberschnitten und Mitochondrien und die Aminoxy-dase-Aktivität im Rattenhirn-Homogenat werden erst durch sehr hohe Konzentrationen verringert. ⁽⁶⁾

a) Leerversuche mit Isoptin [Ⓡ]

In zwei Leerversuchen wurde Isoptin [Ⓡ] injiziert oder infundiert. Nach Injektion von 0,3 mg/kg Isoptin [Ⓡ] traten keine Veränderungen der Rectal- und Ohrtemperatur auf. Unmittelbar nach Gabe des Medikamentes erhöhte sich die Herzfrequenz, fiel aber kurz darauf wieder zum Ausgangswert ab. Die Atemfrequenz änderte sich nur geringfügig. In dem anderen Versuch stieg nach Anlegen der Infusion mit 5,1 mg/kg Isoptin [Ⓡ] die Rectaltemperatur von $38,4^{\circ}C$ auf $38,8^{\circ}C$ an. Während dieses Anstiegs fiel die Ohrtemperatur stetig ab, erreichte aber beim Abfall der Rectaltemperatur wieder den alten Wert. Die Herzfrequenz verminderte sich zunächst, (von 219/Min. auf 144/Min.) nahm nach 60 Min. aber wieder stark zu, (von 144/Min. auf 270/min.) um danach den Ausgangswert zu erreichen. Die Atemfrequenz blieb ziemlich konstant.

Wie auch in Kombinationsversuchen mit Isoptin [Ⓡ] und Pyrogen festgestellt wurde, nahm nach Gabe von Isoptin [Ⓡ] bis 1,0 mg/kg die Herzfrequenz zu, nach Gabe von Isoptin [Ⓡ] über 1,0 mg/kg dagegen war zunächst ein starker Abfall, danach ein starker Anstieg zu beobachten.

b) Isoptin [Ⓡ] (Injektion) und Pyrogen

Die Versuchsergebnisse sind zur besseren Übersicht in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1:

Isoptin [®]	Δt_R (in °C)		Δt_{Ohr} (in °C)		(Herzschlä- Δf_{Hr} ge/Min.)		(Atemzüge/ ΔA_{fr} Min.)	
Dosis in mg/kg	1. Gipf.	2. Gipf.	1. Tief- punkt	2. Tief- punkt	1. Gipf.	2. Gipf.	1. Tief- punkt	2. Tief- punkt
0,3 n = 1	+1,1	+1,6	+0,0	-0,85	+ 21 (7,5%)	- 3 (1%)	- 49 (20%)	- 66 (26%)
0,65 n = 1	+1,1	+1,6	-4,35	-4,55	+ 42 (15,5%)	+90 (33%)	-198 (73%)	-150 (45%)
1,3 n = 1	+1,55	+2,55	-4,6	-3,05	+141 (77%)	+87 (47,5%)	-190 (71%)	-172 (64%)
1,95 n = 1	+1,25	+2,2	-5,0	-5,25	+ 45 (18%)	+ 3 (1%)	-101 (53%)	-119 (62%)

Einfluß verschiedener Isoptin [®]-Dosen auf das Pyrogen-Fieber. 0,001 mg/kg Pyrogen wurde 10 Min. nach der Isoptin [®]-Injektion intravenös verabfolgt.

Tabelle 1 zeigt, daß es nicht möglich war, das typische 2-gipflige Pyrogenfieber bei den gewählten Isoptin [®]-Dosen zu unterdrücken. Während des Anstiegs der Rectaltemperatur fielen die Regulatoren, die Ohrtemperatur und die Atemfrequenz, deutlich ab, erreichten aber gegen Ende der Versuche wiederum ihren Ausgangswert. Die Herzfrequenz war nach Isoptinmedikation deutlich erhöht.

c) Isoptin [®] (Infusion) und Pyrogen

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2:

Isoptin [®]	Δt_R (in °C)		(Herzschlä- Δf_{Hr} ge/Min.)		(Atemzüge/ ΔA_{fr} Min.)	
Dosis in mg/kg	1. Gipfel	2. Gipfel	1. Gipfel	2. Gipfel	1. Tiefpunkt	2. Tiefpunkt
1,50 n = 1	+1,4	+1,95	+ 81 (34%)	+ 93 (39%)	- 59 (24%)	- 79 (32%)
5,53 n = 1	/	+1,6	/	+ 90 (44%)	/	-134 (66%)
5,56 n = 1	+0,95	+1,5	+147 (69%)	+147 (69%)	-113 (63%)	-121 (68%)
5,75 n = 1	+0,5	+1,7	+ 44 (18%)	+ 62 (25%)	-134 (59%)	-144 (64%)
6,80 n = 1	/	+1,8	/	+153 (74%)	-188 (72%)	-204 (79%)

Verhalten der Rectaltemperatur, der Herz- und Atemfrequenz nach Isoptin [®] als Infusion in verschiedenen Dosierungen und nachfolgender Pyrogen-Gabe. Die Ohrtemperatur wurde nicht berücksichtigt, da die rechnerischen Werte ihr Verhalten nicht richtig wiedergaben.

Auch unter dieser Versuchsbedingung stieg die Rectaltemperatur an. In 3 Fällen war der Fieberverlauf noch 2-gipflig, in den beiden übrigen 1-gipflig. Während die Ohrtemperatur und die Atemfrequenz abfielen, war ein starker Anstieg der Herzfrequenz festzustellen.

d) Endogene Pyrogenbildung nach Isoptin[®] (Infusion) und Pyrogen

Gelang es, die Herzfrequenz im Gegensatz zu den vorigen Versuchen während der Infusion etwa auf ihrem Ausgangswert zu halten, so ergab sich, daß dabei die Rectaltemperatur nur gering anstieg. In Tabelle 3 wurde wegen der Übersichtlichkeit die Ohrtemperatur, die Herz- und Atemfrequenz nicht berücksichtigt.

Tabelle 3:

Spendertiere		Empfängertiere	
Isoptin [®] in mg/kg	Diff. zw. Ausgangswert u. Wert bei der HP (in °C)	Diff. zw. Ausgangswert und höchstem Wert n. Plasma (in °C)	Fieberverlauf
5,9 n = 1	-0,25	+0,70	2-gipflig
7,2 n = 1	-0,45	+0,65	1-gipflig
7,7 n = 1	-0,45	+0,50	2-gipflig
7,9 n = 1	+0,35	+0,15	/
8,4 n = 1	+1,0	+0,55	1-gipflig
9,0 n = 1	+0,45	+1,05	1-gipflig

Verhalten der Rectaltemperatur der Spendertiere nach Isoptin[®] und Pyrogen und der Rectaltemperatur der Empfängertiere nach Plasmainjektion.

Wie Tabelle 3 zeigt, war bei 3 Versuchen kein Anstieg der Rectaltemperatur, in den übrigen 3 Fällen eine geringe Erhöhung derselben bei den Spendertieren zu bemerken. Während die Ohrtemperatur und die Atemfrequenz auch wie in den früheren Versuchen abfielen, blieb hier die Herzfrequenz annähernd konstant. Der Ausgangswert war 224/Min. ($\sigma = 26/\text{Min.}$; $\epsilon = 12/\text{Min.}$) Vor der Herzpunktion wurden 222/Min. ($\sigma = 49/\text{Min.}$; $\epsilon = 22/\text{Min.}$) gemessen.

Nach der Injektion von 22 ml Plasma stieg die Rectaltemperatur bei den Empfängertieren um $0,6^{\circ}\text{C}$ an. Ohne Isoptin ^(R)-Behandlung bewirkte das endogene Pyrogen eine Erhöhung der Rectaltemperatur von etwa $1,1^{\circ}\text{C}$, so daß hier also ein deutlich abgeschwächter Fieberverlauf festgestellt wurde. Der höchste Fieberwert trat nach 45 bis 90 Min. auf. Die Ohrtemperatur fiel nach der Plasmainjektion geringfügig ab, erreichte aber kurz darauf wieder ihren Ausgangswert. Herz- und Atemfrequenz veränderten sich kaum.

3. Versuche mit α -Methyl-Dopa und Pyrogen

α -Methyl-Dopa hat blutdrucksenkende Wirkung. ⁽⁷⁾ Am wachen Gefäß-Schlingenhund wurde nach Gabe von 100 mg/kg α -Methyl-Dopa ein Abfall des Gefäßwiderstandes registriert, der die Senkung des Blutdruckes erklären könnte. Gleichzeitig aber bleibt das Herzminutenvolumen intakt, d.h. die Kreislaufreflexe bleiben auch nach Gabe von α -Methyl-Dopa unbeeinflusst. Die Wirkung von α -Methyl-Dopa soll auf einer Hemmung der Dopa-Decarboxylase und damit einer verminderten Adrenalin und Nor-Adrenalin-Bildung beruhen. Die Möglichkeit, daß α -Methyl-Adrenalin und α -Methyl-Nor-Adrenalin entstehen, wurde nachgewiesen. ⁽¹²⁾ Ob diese Mechanismen die Kreislaufeffekte erklären, erscheint fraglich. ⁽¹²⁾ Im Gehirn von Meerschweinchen und Ratten wurde eine Abnahme von Serotonin festgestellt. ⁽¹⁰⁾ Eine zentrale sedative Wirkung von α -Methyl-Dopa wurde beschrieben. ⁽¹³⁾

a) Leerversuche mit α -Methyl-Dopa

Um die Temperaturwirksamkeit von α -Methyl-Dopa am Kaninchen zu untersuchen, wurden insgesamt 6 Leerversuche mit 120 mg/kg ausgeführt.

Während sich in 1 Falle die rectale Ausgangstemperatur nach der intravenösen Injektion von 120 mg/kg α -Methyl-Dopa nicht veränderte, war in den übrigen 5 Versuchen eine geringfügige Erhöhung derselben festzustellen. Hierbei wurde als Ausgangswert für die Rectaltemperatur $38,5^{\circ}\text{C}$ ($\sigma = 0,27^{\circ}$, $\varepsilon = 0,12^{\circ}$) gemessen. Nach der Injektion stieg sie um $0,4^{\circ}$ ($\sigma = 0,25^{\circ}$, $\varepsilon = 0,1^{\circ}$) auf $38,9^{\circ}\text{C}$ an. Der Zeitpunkt des höchsten Wertes trat nach 60 bis 120 Min. auf. Die Ohr-

temperatur hatte einen Ausgangswert von $35,6^{\circ}\text{C}$. Nach der Gabe des Medikamentes fiel sie während des Anstiegs der Rectaltemperatur auf $34,1^{\circ}\text{C}$ ab und erreichte gegen Ende der Versuche wiederum den Ausgangswert.

Während sich die Herzfrequenz nicht wesentlich veränderte, reagierte die Atemfrequenz mit einem unmittelbar nach der Injektion von α -Methyl-Dopa einsetzenden Abfall.

b) Kombinationsversuche mit α -Methyl-Dopa und Pyrogen

An Kaninchen beiderlei Geschlechts wurden insgesamt 29 Kombinationsversuche mit α -Methyl-Dopa und Pyrogen durchgeführt, davon 20 mit 120 mg/kg α -Methyl-Dopa, die übrigens mit 40, 60, 80, 100 und 150 mg/kg. Die Pyrogendosis betrug jeweils 0,001 mg/kg.

1. α -Methyl-Dopa und Pyrogen

13 Versuche wurden ausgeführt. Tabelle 4 gibt anhand von Mittelwerten einen Überblick über die Wirkungen von α -Methyl-Dopa in den verschiedenen Dosierungen auf die Pyrogen-Reaktion. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, war nach der Verabreichung von α -Methyl-Dopa sowohl ein geringer Anstieg als auch ein geringer Abfall der rectalen Ausgangstemperatur festzustellen. Die Zeitintervalle zwischen der Injektion von α -Methyl-Dopa und der von Pyrogen wurden, um einen möglichst guten Wirkungseffekt von α -Methyl-Dopa zu erzielen, verschieden lang gewählt und schwankten daher zwischen 30 und 105 Min. Eine Zeitabhängigkeit wurde nicht gefunden; die Ergebnisse änderten sich nicht. Nach der Pyrogeninjektion stieg die Rectaltemperatur um etwa $1,6^{\circ}\text{C}$ an. Der Zeitpunkt des höchsten Wertes war nach 215 Min. ($\sigma = 17$ Min.; $\epsilon = 6$ Min.) erreicht. Der Fieberverlauf war in 9 Fällen schwach 2-gipflig, in 4 Fällen 1-gipflig. Der 1. Gipfel nach der Pyrogengabe war meist nur äußerst schwach ausgeprägt und zugunsten des 2. Gipfels verschoben, so daß der Fieberverlauf eher 1- als 2-gipflig war. Nachdem die Rectaltemperatur ihren höchsten Wert überschritten hatte, fiel sie kontinuierlich zu ihrem Ausgangswert ab. Die Dauer der Versuche schwankte zwischen 360 und 540 Min.

α -Methyl-Dopa	Δt_K (in $^{\circ}\text{C}$)		Δt_0 (in $^{\circ}\text{C}$)		ΔH_R (Herzschläge/Min.)		ΔH_R (Atemzüge/Min.)					
Dosis in mg/kg	nach - Methyl-Dopa	Anst. n. Pyrogen 1. Gipfel 2. Gipfel	nach - Methyl-Dopa	nach Pyrogen 1. Tief. 2. Tiefp.	nach - Methyl-Dopa	nach Pyrogen 1. Gipfel 2. Gipfel	nach - Methyl-Dopa	nach Pyrogen 1. Tiefp. 2. Tiefp.				
40 n = 1	+0,25	/	+2,15	-1,4	-0,4	-1,2	-18	/	+84	-420	/	-4
60 n = 1	+0,15	+0,65	+0,85	-3,85	+0,3	+0,5	-3	/	+78	-181	+8	-13
100 n = 1	+0,6	/	+1,5	-2,45	+0	-0,4	-12	/	+90	-153	-10	+36
120 n = 2	+0,4	/	+2,05	-3,15	-0,1	+0,8	-9	+24	+60	-283	-6	-21
120 n = 4	+0,3	+0,8	+1,5	-0,4	-0,2	+0,8	-13	+3	+46	-163	-87	-52
80 n = 1	-0,25	+0,75	+1,35	-4,7	-1,3	-1,1	-6	/	+102	-190	+6	+8
120 n = 3	-0,3	+0,85	+1,6	-1,2	-1,7	-1,3	-6	+36	+149	-197	-22	-17

Vergleich der Temperaturwirksamkeit von α -Methyl-Dopa in verschiedenen Dosierungen auf die Pyrogen-Reaktion. Dazu das Verhalten der Ohrtemperatur nach α -Methyl-Dopa und Pyrogen, ebenso der Herz- und Atemfrequenz.

Die Ohrtemperatur fiel nach der Injektion von α -Methyl-Dopa ab, ebenfalls nach der Pyrogeninjektion: sie stieg während des Abfalls der Rectaltemperatur stark an.

Die Herzfrequenz war nach Applikation von α -Methyl-Dopa kaum verändert; sie stieg aber nach der Pyrogeninjektion stark an und erreichte bei der Entfieberung wiederum ihren Ausgangswert.

Die Atemfrequenz zeigte nach Verabreichung von α -Methyl-Dopa und der nachfolgenden von Pyrogen einen starken Abfall um etwa 75 %.

2. Endogene Pyrogenbildung nach α -Methyl-Dopa und Pyrogen.

Um die Frage der endogenen Pyrogenbildung zu prüfen, wurde in 16 Versuchen 120 Min. nach der Pyrogeninjektion eine Herzpunktion durchgeführt. Das aus dem dabei erhaltenen Blut gewonnene Plasma wurde unbehandelten Empfänger-tieren über die Ohrvenen injiziert. (siehe Methode)

Tabelle 5:

Spendertiere		Empfängertiere	
α -Methyl-Dopa in mg/kg	Anstieg der Rectal- temp. bis zur Herz-P. (in °C)	Anstieg der Rectal- temp. nach Plasmainj. (in °C)	Fieberverlauf
40. n = 1	1,1	1,05	2-gipflig
60 n = 1	1,05	0,55	2-gipflig
80 n = 2	0,6	0,6	2-gipflig
150 n = 1	0,4	0,7	2-gipflig
120 n = 11	0,75 ($\sigma = 0,38^\circ$ $\varepsilon = 0,17^\circ$)	0,9 ($\sigma = 0,35^\circ$ $\varepsilon = 0,16^\circ$)	9x2-gipflig 2x1-gipflig

Verhalten der Rectaltemperatur nach der Pyrogengabe bei den Spendertieren, nach der Plasmainjektion bei den zugehörigen Empfängertieren.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, brachte die i.v. Injektion von Pyrogen eine Erhöhung der Rectaltemperatur von etwa $0,8^{\circ}\text{C}$. Lediglich bei 2 Spendertieren war auch nach der Pyrogengabe kein Anstieg derselben zu bemerken.

Die Ohrtemperatur fiel nach der Injektion von α -Methyl-Dopa, besonders wenn der Ausgangswert schon niedrig war, und der darauffolgenden von $0,001\text{ mg/kg}$ Pyrogen nur wenig ab.

α -Methyl-Dopa führte in einem Teil der Versuche zu einer Depression der Herzfrequenz, die auch nach der Pyrogeninjektion noch anhalten konnte. In anderen Versuchen war keine auffallende Beeinflussung der Herzfrequenz zu beobachten. Ein sicherer Zusammenhang zwischen der Herabsetzung der Herzfrequenz und dem Verhalten der Rectaltemperatur konnte nicht festgestellt werden.

Die Atemfrequenz fiel um 55 % ab.

Nach der Herzpunktion wurde den zur Prüfung auf endogene Pyrogenbildung herangezogenen Empfängertieren $19,5\text{ ml}$ Plasma ($\sigma = 1,4\text{ ml}$; $\epsilon = 0,4\text{ ml}$) über die Ohrvenen injiziert. In sämtlichen Versuchen, selbst in den beiden Fällen, in denen die Rectaltemperatur bei den Spendertieren keinen Anstieg zeigte, erhöhte sich diese nach der Plasmainjektion um etwa $0,8^{\circ}\text{C}$. Der höchste Fieberwert trat nach 95 Min. auf. ($\sigma = 70\text{ Min.}$; $\epsilon = 21\text{ Min.}$) Der Fieberverlauf war in 14 Fällen 2-gipflig, in 2 Fällen 1-gipflig.

Die Ohrtemperatur fiel nach der Plasmainjektion in üblicher Weise ⁽¹⁹⁾ etwas ab, um bald darauf wieder den alten Wert zu erreichen.

Während die Herzfrequenz lediglich unmittelbar nach der Plasmainjektion gering erhöht war, im übrigen aber ziemlich konstant blieb, war bei der Atmung eine mäßige Abnahme der Atemfrequenz zu beobachten. ⁽¹⁹⁾

4. Versuche mit Ergotamin und Pyrogen

Ergotamin gehört zu den Sekalealkaloiden. Wie alle Vertreter dieser Gruppe wirkt auch das Ergotamin erregend auf die glatte Muskulatur, wodurch es zu

einer Verengerung der Gefäße, besonders der Uterusgefäße und nach einer gewissen Latenzzeit zu einer Beschleunigung und Verstärkung der rhythmischen Kontraktionen des Uterus kommt. Neben zentralen Angriffspunkten besitzt es hemmende Eigenschaften gegenüber sämtlichen bei einer Reizung des sympathischen Nervensystems auftretenden Wirkungen. Ebenso verhält es sich gegenüber Adrenalin und Nor-Adrenalin. Dabei werden die α -Wirkungen leichter unterdrückt als die β -Effekte. (8, 14)

a) Leerversuche mit Ergotamin

Insgesamt 5 Leerversuche wurden ausgeführt.

In 2 Versuchen wurden 0,1 mg/kg und 0,25 mg/kg Ergotamin über die Ohrvenen i. v. injiziert. Dabei erhöhte sich die Rectaltemperatur um $1,4^{\circ}\text{C}$. Der Zeitpunkt des höchsten Wertes trat nach 210 Min. auf.

Die Ohrtemperatur fiel während des Anstiegs der Rectaltemperatur sehr stark um $8,55^{\circ}\text{C}$ ab, erreichte aber beim Abfall der Rectaltemperatur ihren Ausgangswert wieder.

Die Ergotamininjektion bewirkte ein starkes Absinken der Herzfrequenz um 67 %. Als Ausgangswert wurden 230/Min. gemessen. 30 Min. nach der Injektion hatte sie einen Wert von 155/Min. Gegen Ende der Versuche erreichte sie wieder den Ausgangswert.

Die Atemfrequenz stieg unmittelbar nach der Ergotamininjektion geringfügig an. Als Ausgangswert ergab sich 140/Min. 30 Min. später wurden 151/Min. gemessen. Danach fiel sie stark ab und hatte nach 90 Min. einen Wert von 65/Min. Gegen Ende der Versuche stieg sie geringfügig an, erreichte aber nicht ihren Ausgangswert.

In 3 weiteren Versuchen wurden jeweils 1,5 mg/kg Ergotamin als Infusion verabreicht.

Ähnlich wie in den vorigen Versuchen war eine Erhöhung der Rectaltemperatur um $1,0^{\circ}\text{C}$ festzustellen. Der Zeitpunkt des höchsten Wertes trat nach 350 Min. auf. Die Ohrtemperatur stieg nach Infusionsbeginn zunächst um $4,35^{\circ}\text{C}$ an, dann aber fiel sie um denselben Betrag wieder ab. Die Herzfrequenz fiel nach Infusionsbeginn von 242/Min. ab auf 165/Min., stieg darauf wieder an und erreichte gegen Ende der Versuche den Ausgangswert.

Die Atemfrequenz stieg im Gegensatz zu den beiden früheren Versuchen und den Kombinationsversuchen mit Ergotamin und Pyrogen nicht nach Infusionsbeginn an. Als Ausgangswert wurden 170/Min. gemessen, 30 Min. nach Beginn der Infusion 169/Min. Danach fiel sie auf 72/Min. ab. Sie stieg zwar gegen Ende der Versuche mäßig an, erreichte aber nicht den Ausgangswert.

b) Ergotamin (Injektion) und Pyrogen.

In 2 Versuchen, die mit 0,25 mg/kg und mit 0,3 mg/kg Ergotamin und jeweils 0,001 mg/kg Pyrogen ausgeführt wurden, ergab sich als Ausgangswert der Rectaltemperatur ein Wert von $38,3^{\circ}\text{C}$. Nach der Ergotamininjektion erhöhte sie sich auf $38,5^{\circ}\text{C}$. Die im Anschluß an die Ergotamininjektion nach 15 Min. ausgeführte Pyrogeninjektion brachte eine Temperaturerhöhung auf $40,0^{\circ}\text{C}$. Der Zeitpunkt des erhöhten Fieberwertes trat nach 175 bis 240 Min. auf. Der Fieverlauf war 2-gipflig, entsprach also der typischen Pyrogenfieberkurve. Nachdem die Rectaltemperatur ihren höchsten Wert überschritten hatte, fiel sie kontinuierlich zum Ausgangswert ab.

Die Ohrtemperatur fiel beim Anstieg der Rectaltemperatur ab, stieg beim Abfall derselben aber wieder an bis zum Ausgangswert.

Während die Herzfrequenz unverändert blieb, erhöhte sich die Atemfrequenz nach der Ergotamininjektion geringfügig. Nach der Pyrogeninjektion fiel sie stark ab, erreichte aber gegen Ende der Versuche wieder den Ausgangswert.

c) Endogene Pyrogenbildung nach Ergotamin (Injektion) und Pyrogen

1 Versuch wurde ausgeführt.

Nach der Injektion von 0,5 mg/kg Ergotamin war bei dem Spendertier eine Erhöhung der Rectaltemperatur um $0,15^{\circ}\text{C}$ festzustellen. Sie stieg nach der Pyrogeninjektion weiter um $0,65^{\circ}\text{C}$ an. Die Ohrtemperatur fiel stark ab, sowohl nach der Ergotamin- als auch nach der Pyrogeninjektion.

Die Herzfrequenz fiel nach der Ergotamininjektion stark ab (von 216/Min. auf 138/Min.); sie erreichte aber bis zur Herzpunktion fast wieder den Ausgangswert. Die Atemfrequenz stieg nach der Medikation zunächst an und fiel dann wieder ab.

22 ml Plasma, aus dem Blut des Spendentieres gewonnen, wurden dem Empfänger-tier i.v. injiziert. Dabei stieg die Rectaltemperatur von $38,35^{\circ}\text{C}$ an auf $38,8^{\circ}\text{C}$. Der Zeitpunkt des höchsten Wertes trat nach 60 Min. ein. Der Fieberverlauf war 1-gipflig. Ohrtemperatur-, Herz- und Atemfrequenz änderten sich nur geringfügig.

d) Ergotamin (Infusion) und Pyrogen

4 Versuche wurden durchgeführt.

Tabelle 6:

Ergo- tamin	Δt_{er} (in $^{\circ}\text{C}$)			Δt_{oe} in $^{\circ}\text{C}$			Δt_{af} (Atemzüge/ Min.)		
	nach Ergo- tamin	nach Pyrogen 1. Gipf.	2. Gipf.	nach Ergo- tamin	nach Pyrogen 1. Tiefp.	2. Tiefp.	nach Ergo- tamin	nach Pyrogen 1. Tiefp.	2. Tiefp.
0,28 n = 1	+0,05	+0,85	+1,1	+4,5	-1,55	-0,75	+ 28 (14%)	-170 (80%)	-168 (76%)
0,38 n = 1	-0,1	+0,75	+1,75	+4,2	-5,0	-5,0	+ 95 (50%)	-132 (70%)	- 94 (50%)
0,49 n = 1	+ 0 -	+1,25	+1,75	-2,8	/	-4,7	+ 71 (49%)	-160 (75%)	-148 (70%)
1,0 n = 1	-0,05	+1,0	+2,6	-0,25	-3,2	-3,4	+117 (57%)	-262 (85%)	-210 (65%)

Verhalten der Rectal-, Ohrtemperatur und der Atemfrequenz nach Ergotamin (Infusion) und Pyrogen.

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, war nach Beginn der Infusion mit Ergotamin in den verschiedenen Dosierungen kaum eine Veränderung der Rectaltemperatur festzustellen. Nach der Pyrogeninjektion, die 15 bis 20 Min. nach Beginn der Infusion verabreicht wurde, stieg sie stark an. Der Fieberverlauf war 2-gipflig; er entsprach der typischen Pyrogenfieberkurve. Der Zeitpunkt des höchsten Wertes trat nach 229 Min. ($\sigma = 23$ Min.; $\epsilon = 11,5$ Min.) auf. Während in einem Versuch der Ausgangswert der Rectaltemperatur bereits nach 310 Min. erreicht war, schwankte die Versuchsdauer in den übrigen 3 Fällen zwischen 540 und 795 Min. Dabei trat in dem Versuch über 795 Min. noch ein 3. Fiebergipfel 285 Min. nach dem höchsten Fieberwert auf.

Die Ohrtemperatur reagierte nach der Ergotamininfusion verschiedenartig. In 2 Versuchen war ein deutlicher Anstieg, in 2 weiteren Fällen ein Abfall festzustellen. Nach der Pyrogeninjektion fiel sie in sämtlichen Versuchen ab. Auch beim Abfall der Rectaltemperatur zeigte sie kaum einen Anstieg.

Die Atemfrequenz stieg nach der Ergotamininfusion stark an, fiel jedoch nach der Pyrogeninjektion stark ab. Sie erreichte aber im Gegensatz zur Ohrtemperatur gegen Ende der Versuche wieder den Ausgangswert.

Die Herzfrequenz zeigte nach Ergotamin einen starken Abfall. Da auch bei den punktierten Spendertieren ein gleiches Verhalten zu beobachten war, wurden auch die einzelnen Meßgrößen der Herzfrequenzen der Spendertiere hier erfaßt. Als Ausgangswert vor Ergotamin wurden 243/Min. ($\sigma = 20$ /Min.; $\epsilon = 6$ /Min.; $n = 10$) gemessen. Nach Ergotamin war ihr Wert zur Zeit des 1. Gipfels der Rectaltemperatur 162/Min. ($\sigma = 44$ /Min.; $\epsilon = 14$ Min.). Während des Anstiegs der Rectaltemperatur zum 2. Gipfel erhöhte sich die Herzfrequenz auf 237/Min. ($\sigma = 48$ /Min.; $\epsilon = 15$ Min.). Sie erreichte dann ihren Ausgangswert.

e) Endogene Pyrogenbildung nach Ergotamin (Infusion) und Pyrogen

Zur Frage der endogenen Pyrogenbildung wurden 6 Versuche ausgeführt.

Tabelle 7:

Spendertiere		Empfängertiere	
Ergotamin in mg/kg	Differenz zwischen Ausgangswert und Wert bei der H P (in °C)	Differenz zwischen Ausgangswert und höchstem Wert n. Plasma (in °C)	Fieberverlauf
1,5 n = 1	+ 0 - 0	+ 1,1	1-gipflig
1,5 n = 1	+ 0,2	+ 0,15	1-gipflig
2,0 n = 1	+ 0,95	+ 2,15	2-gipflig
2,0 n = 1	+ 0,65	+ 0,45	2-gipflig
3,0 n = 1	+ 0,55	+ 0,85	2-gipflig
3,0 n = 1	+ 0,6	+ 0,7	1-gipflig

Verhalten der Rectaltemperatur nach Ergotamin und Pyrogen bei den Spendertieren, Verhalten der Rectaltemperatur nach Plasmainjektion bei den Empfängertieren.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, ergab sich bei den Spendertieren nach der Ergotamininfusion und der nachfolgenden Pyrogeninjektion ein geringer Anstieg der Rectaltemperatur. Die Herzpunktion wurde 102 Min. nach der Pyrogeninjektion durchgeführt. (siehe Abbildung 1)

Die Ohrtemperatur stieg nach Ergotamin geringfügig an, fiel nach Pyrogen dagegen stark ab. Die Atemfrequenz stieg nach Ergotamin an und fiel nach Pyrogen stark ab. Zur Herzfrequenz s.o.

Nach der Herzpunktion wurde den Empfängertieren 21 ml ($\sigma = 1$ ml, $\epsilon = 0,45$ ml) Plasma über die Ohrvenen injiziert. Wie aus der Tabelle 7 ersichtlich ist, war

nach der Plasmainjektion eine Erhöhung der Rectaltemperatur festzustellen. Der Zeitpunkt des höchsten Fieberwertes trat nach 15 bis 195 Min. ein. Der Fieberverlauf war 1- bis 2-gipflig. Die Dauer der Versuche schwankte zwischen 120 und 405 Min. (siehe Abbildung 1)

Während die Ohrtemperatur unmittelbar nach der Plasmainjektion abfiel und kurz darauf den Ausgangswert wieder erreichte, blieb die Herzfrequenz unverändert.

Die Atemfrequenz fiel nach der Plasmainjektion ab, stieg darauf aber wiederum an.

5. Versuche mit Dihydroergotoxin und Pyrogen

Dihydroergotoxin besitzt eine stärkere Antiadrenalinwirkung und eine schwächere gefäßkonstriktorische Wirkung als das Ergotamin. Der gefäßdilatorische Effekt resultiert wesentlich aus den Angriffspunkten im Zentralnervensystem, die vielleicht im Hypothalamus liegen. ^(8, 11) Sämtliche Sekalealkaloide besitzen eine mehr oder weniger starke Antiserotoninwirkung.

a) Leerversuche mit Dihydroergotoxin

In 2 Leerversuchen wurden 0,06 mg/kg und 0,17 mg/kg Dihydroergotoxin über die Ohrvenen injiziert. Dabei veränderten sich die Rectal- und die Ohrtemperatur nur gering. Auf Herz- und Atemfrequenz zeigte Dihydroergotoxin in diesen Dosen kaum einen Effekt.

In 3 weiteren Leerversuchen wurden jeweils 5 mg/kg bzw. 10 mg/kg Dihydroergotoxin infundiert.

In den beiden mit 5 mg/kg Dihydroergotoxin durchgeführten Versuchen stieg nach geringem Abfall ($-0,3^{\circ}\text{C}$) die Rectaltemperatur um $1,5^{\circ}\text{C}$ an. Sie erreichte während der Gesamtdauer der Versuche nicht wieder den Ausgangswert.

Während Dihydroergotoxin auf Ohrtemperatur und Herzfrequenz keinen Einfluß hatte, war ein Abfall der Atemfrequenz von 170/Min. auf 88/Min. festzustellen.

Ein ähnliches Verhalten wurde auch in dem mit 10 mg/kg Dihydroergotoxin ausgeführten Versuchen beobachtet.

b) Dihydroergotoxin (Injektion) und Pyrogen

4 Versuche wurden ausgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Wie aus der Tabelle 8 zu entnehmen ist, änderte sich nach Beginn der Dihydroergotoxininjektion die Rectaltemperatur der Kaninchen nur gering. Nach der Pyrogeninjektion jedoch, die 15-20 Min. später ausgeführt wurde, war ein deutlicher Anstieg festzustellen. Der Fieberverlauf war 2-gipflig, das typische Pyrogenfieber wurde nicht beeinflusst. Der Zeitpunkt des höchsten Fieberwertes trat nach 180 bis 210 Min. auf. Nach Überschreiten des höchsten Fieberwertes fiel die Rectaltemperatur kontinuierlich zum Ausgangswert ab. Die Dauer der Versuche schwankte zwischen 330 und 420 Min.

Die Ohrtemperatur reagierte auf Dihydroergotoxin verschieden: In 2 Fällen war ein Anstieg, in 2 Fällen ein Abfall zu beobachten. Nach der Pyrogeninjektion fiel sie stark ab, erreichte aber beim Abfall der Rectaltemperatur wieder den Ausgangswert.

Während nach der Dihydroergotoxininjektion die Herzfrequenz kaum verändert war, konnte nach der Pyrogeninjektion ein deutlicher Anstieg bemerkt werden. Gegen Ende der Versuche schwankte sie wieder um den Ausgangswert.

Die Dihydroergotoxin- und die nachfolgende Pyrogeninjektion bewirkten einen Abfall der Atemfrequenz. Sie erreichte später wieder den Ausgangswert.

Tabelle 8:

Dihydroergotoxin (Injektion) und Pyrogen

Dihydro- ergotoxin	Δt_R (in ° C)		Δt_{0R} (in ° C)		ΔH_R (Herzschläge/ Min.)		ΔA_R (Atemzüge/ Min.)	
Dosis in mg/kg	nach Di- hydroerg.	nach Pyrogen 1. Gipf. 2. Gipf.	nach Di- hydroerg.	nach Pyrogen 1. Tiefp. 2. Tiefp.	nach Di- hydroerg.	nach Pyrogen 1. Gipf. 2. Gipf.	nach Dihy- droergotoxin	nach Pyrogen 1. Tiefp. 2. Tiefp.
0,08 n = 1	-0,15	+1,3	+2,05	-1,65	-12 (5%)	+42 (19%)	-17 (8%)	-110 (55%)
0,15 n = 1	-0,35	+1,15	+0,25	-5,8	+12 (4%)	+24 (8%)	+30 (10%)	+18 (9%)
0,45 n = 1	+0,05	+1,4	-1,65	-4,35	-21 (7%)	+42 (15%)	+102 (36%)	-44 (18%)
0,72 n = 1	+0,1	+0,75	-0,2	-5,5	-33 (14%)	+36 (18%)	+54 (26%)	-26 (31%)

Vergleich der Temperaturwirksamkeit von Dihydroergotoxin in verschiedenen Dosierungen auf die Pyrogen-Reaktion.

Dazu das Verhalten der Ohrtemperatur nach Dihydroergotoxin und Pyrogen, ebenso der Herz- und Atemfrequenz.

Tabelle 9:

Dihydroergotoxin (Infusion) und Pyrogen

Dihydro- ergotoxin	Δt_R (in ° C)		Δt_0 (in ° C)		ΔH_f (Herzschläge/ Min.)		ΔA_f (Atemzüge/ Min.)			
	nach Di- hydroerg.	nach Pyrogen 1. Gipf. 1. Gipf.	nach Di- hydroerg.	nach Pyrogen 1. Tiefp. 2. Tiefp.	nach Di- hydroerg.	nach Pyrogen 1. Gipf. 2. Gipf.	nach Di- hydroerg.	nach Pyrogen 1. Tiefp. 2. Tiefp.		
1,0 n = 1	-0,2	+1,1 +2,15	+6,75	-3,5 -4,1	+18 (6%)	+42 (14%)	+66 (23%)	+11 (5%)	-136 (61%)	-114 (52%)
2,3 n = 1	-0,15	+1,0 +1,5	+0,45	-5,4 -3,0	EKG	gestört		+25 (13%)	-102 (47%)	-54 (25%)
3,0 n = 1	-0,1	+1,2 +2,6	+4,25	-5,7 -7,55	+27 (12%)	+48 (16%)	+ 0 -	+24 (13%)	-154 (74%)	-106 (51%)
3,8 n = 1	-0,2	+0,9 +1,3	+4,9	-6,8 -7,85	?	-33 (15%)	-75 (32%)	-42 (12%)	-152 (69%)	-156 (70%)
5,8 n = 1	-0,05	/	+2,7	-5,9 -6,75	+12 (5%)	-3 (1%)	+9 (4%)	-54 (25%)	-96 (60%)	-42 (26%)

Vergleich der Temperaturwirksamkeit von Dihydroergotoxin (Infusion) in verschiedenen Dosierungen auf die Pyrogen-Reaktion.

Dazu das Verhalten der Ohrtemperatur nach Dihydroergotoxin und Pyrogen, ebenso der Herz- und Atemfrequenz.

c) Dihydroergotocin (Infusion) und Pyrogen

5 Versuche mit verschiedenen Dihydroergotoxindosen und jeweils 0,001 mg/kg Pyrogen wurden ausgeführt.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 zusammengestellt.

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, fiel die Rectaltemperatur der Kaninchen nach Beginn der Infusion geringfügig ab. Die Pyrogeninjektion, die 20 bis 30 Min. später ausgeführt wurde, brachte eine deutliche Temperatursteigerung.

Der Fieberverlauf war in 4 Versuchen 2-gipflig, in 1 Versuch 1-gipflig. Nachdem der höchste Fieberwert überschritten war, trat in 3 Versuchen etwa 5 Stunden nach dem 2. Gipfel noch ein 3. Fiebergipfel auf. Der Ausgangswert wurde nicht erreicht, obwohl ein Versuch über 15 Stunden, ein weiterer über 14 Stunden beobachtet wurde. Die Temperatur lag etwa 1°C über dem Ausgangswert.

Die Ohrtemperatur stieg nach Beginn der Infusion stark an. Nach der Pyrogeninjektion war ein deutlicher Abfall festzustellen. Gegen Ende der Versuche erreichte sie wieder den Ausgangswert.

Die Dihydroergotoxininfusion brachte eine geringe Erhöhung der Herzfrequenz. Nach der Pyrogeninjektion war bei geringer Dihydroergotoxindosierung ein stärkerer Anstieg, bei höheren Dosen ein geringerer Anstieg zu beobachten.

Während Dihydroergotoxin bei 3 Versuchen einen Anstieg, in 2 Fällen einen Abfall der Atemfrequenz bewirkte, brachte die Pyrogeninjektion in sämtlichen Versuchen einen starken Abfall. Beim Abfall der Rectaltemperatur erreichte die Atemfrequenz wieder den Ausgangswert.

d) Endogene Pyrogenbildung nach Dihydroergotoxin (Infusion) und Pyrogen

Um die Frage der endogenen Pyrogenbildung zu prüfen, wurden insgesamt 7 Versuche ausgeführt.

Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 10:

Spendertiere			Empfängertiere	
Dihydro- ergotoxin in mg/kg	Δt_R		Diff. zw. Ausg.- wert u. höchstem Wert n. Plasma (in °C)	Fieberverlauf
	nach Dihydro- ergotoxin (in °C)	nach Pyrogen bei H ₂ O P. (in °C)		
3,2 n = 1	+ 0 -	+ 0 -	→ + 0,6	2-gipflig
3,52 n = 1	+ 0 -	+ 0,35	→ + 1,25	1-gipflig
7,5 n = 1	+ 0 -	+ 1,1	→ + 1,5	2-gipflig
7,5 n = 1	- 0,05	+ 1,05	→ + 0,7	2-gipflig
10 n = 1	- 0,05	+ 0,85	→ + 0,6	2-gipflig
20 n = 1	+ 0 -	+ 0,55	→ + 1,3	2-gipflig
30 n = 1	+ 0 -	+ 0,7	→ + 1,1	2-gipflig

Verhalten der Rectaltemperatur nach Dihydroergotoxin- und Pyrogengabe bei den Spendertieren, nach der Plasmajektion bei den zugehörigen Empfängertieren.

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, war nach Beginn der Dihydroergotoxininfusion kaum eine Änderung der Rectaltemperatur festzustellen. Die 20 bis 25 Min. später ausgeführte Pyrogeninjektion brachte bis zur Herzpunktion einen deutlichen Anstieg. Die Dauer der Infusion schwankte zwischen 70 und 120 Min. Kurz nach Beendigung der Infusion wurden die Tiere punktiert.

Ohrtemperatur, Herz- und Atemfrequenz verhielten sich wie in früheren Versuchen.

Den Empfängertieren wurden 20,2 ml Plasma ($\sigma = 3,7$ ml; $\epsilon = 1,4$ ml) über die Ohrvenen injiziert.

Die Plasmaübertragung bewirkte einen deutlichen Anstieg der Rectaltemperatur. Der Zeitpunkt des höchsten Wertes trat nach 60 bis 195 Min. auf.

Der Fieberverlauf war meist 2-gipflig. Die Dauer der Versuche schwankte zwischen 180 und 315 Min.

Die Ohrtemperatur fiel nach der Plasmainjektion geringfügig ab, erreichte aber bald wieder den Ausgangswert.

Herz- und Atemfrequenz änderten sich kaum.

6. Versuche mit Chinin und Pyrogen

Chinin ist ein allgemeines Protoplasmagift, das ebenso wie in der Peripherie auch die Funktionen des zentralen Nervensystems depressiv beeinflusst. ⁽⁹⁾ Es besitzt eine direkte Wirkung auf die Remperaturregulation, die sich in einer erhöhten Wärmeabgabe bei verminderter Wärmebildung äußert. Neben seiner lokalanästhetischen und curareähnlichen Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur hat es einen sympathicolytischen Effekt. Dabei beträgt die sympathicolytische Aktivität von Chinin etwa 1/250 der von Ergotamintartrat. ⁽⁹⁾ So kann es nach größeren therapeutischen Dosen zu einer leichten Blutdrucksenkung kommen. Es greift einerseits direkt am Herzmuskel an, andererseits werden die Gefäße, besonders die der Haut, dilatiert, wahrscheinlich infolge einer peripheren Wirkung. ⁽¹⁵⁾ Ferner wird dem Chinin eine antagonistische Wirkung gegenüber dem Serotonin zugeschrieben. ⁽²⁰⁾

a) Leerversuche mit Chinin

Es wurden insgesamt 4 Leerversuche mit 350 mg/kg Chinin ausgeführt. Nach der Chininverfütterung war in sämtlichen Versuchen ein Abfall der Rectaltemperatur um 0,8 °C festzustellen.

In 3 Versuchen setzte der Abfall kurz nach der Medikation ein, in dem letzten dagegen erst nach einem Zeitintervall von 3 Stunden.

Während in 3 Versuchen beim Abfall der Rectaltemperatur ein Anstieg der Ohrtemperatur, beim Anstieg der Rectaltemperatur dagegen ein Abfall der Ohrtemperatur zu beobachten war, konnte in dem übrigen Versuch beim Abfall der

Rectaltemperatur auch ein geringer Abfall der Ohrtemperatur festgestellt werden.

Die Herzfrequenz zeigte wie auch in den Kombinationsversuchen in einem Versuch nach der Chininapplikation einen starken Abfall, danach einen starken Anstieg und erreichte dann den Ausgangswert. In den weiteren 3 Versuchen war primär ein starker Anstieg, dann ein langsamer Abfall zum Ausgangswert festzustellen.

Während die Chininmedikation in 3 Fällen einen starken Anstieg der Atemfrequenz bewirkte, war in einem Versuch nach der Verfütterung ein Abfall derselben festzustellen.

b) Chinin und Pyrogen

7 Versuche mit Chinin in verschiedenen Dosierungen und jeweils 0,001 mg/kg Pyrogen wurden ausgeführt. Dabei wurden die Tiere zunächst mit Chinin gefüttert. In 5 Versuchen wurde 45-60 Min., in den übrigen beiden 90 Min. nach der Chiningabe die Pyrogeninjektion ausgeführt.

Dazu die beiden Tabellen 11 und 12.

Die Tabellen 11 und 12 lassen erkennen, daß nach der Chininverfütterung ein geringer Abfall der Rectaltemperatur eintrat. Nach der Pyrogeninjektion stieg sie jedoch an. Der Fieberverlauf war 2-gipflig. Die Dauer der Versuche schwankte zwischen 7 1/4 und 8 1/4 Stunden.

Nachdem der höchste Fieberwert überschritten war, fiel die Rectaltemperatur kontinuierlich zum Ausgangswert ab.

Die Ohrtemperatur zeigte nach der Chininapplikation einen starken Anstieg. Nach der Pyrogeninjektion fiel sie ab, erreichte aber gegen Ende der Versuche den Ausgangswert.

Während in 2 Fällen die Herzfrequenz nach der Chiningabe abfiel, war in den übrigen Versuchen eine starke Erhöhung zu bemerken. Nach der Pyrogeninjektion

Tabelle 11:

Chinin, nach 45-60 Min. 0,001 mg/kg Pyrogen

Chinin	Δt_R (in ° C)		Δt_o (in ° C)		ΔHf (Herzschläge/ Min.)			ΔAf (Atemzüge/ Min.)		
Dosis in mg/kg	nach Chinin	nach Pyrogen 1. Gipf. 2. Gipf.	nach Chinin	nach Pyrogen 1. Tiefp. 2. Tiefp.	nach Chinin	nach Pyrogen 1. Gipf. 2. Gipf.	nach Chinin	nach Pyrogen 1. Tiefp. 2. Tiefp.		
250 n = 1	-0, 5	+2, 35	+5, 35	-3, 7	+ 72 (30%)	+ 12 (4%)	+24 (8%)	+160 (67%)	-312 (78%)	-218 (55%)
300 n = 1	-0, 4	+0, 1	+2, 1	-6, 5	- 54 (21%)	+114 (55%)	+ 78 (38%)	+115 (132%)	-124 (61%)	-130 (64%)
350 n = 1	+ 0	+1, 1	+6, 45	-4, 0	+147 (71%)	+ 18 (5%)	+ 12 (3%)	+ 0	-104 (47%)	-106 (48%)
350 n = 1	+0, 05	+1, 1	+0, 4	-7, 05	-144 (50%)	+192 (128%)	+192 (128%)	+ 84 (51%)	-178 (71%)	-186 (74%)
350 n = 1	-0, 4	+1, 45	+2, 3	-6, 6	+ 30 (11%)	+ 10 (3%)	- 20 (7%)	+ 71 (34%)	-138 (49%)	-154 (55%)

Tabelle 12:

Chinin, nach 90 Min. 0,001 mg/kg Pyrogen

Chinin	Δt_R (in ° C)		Δt_0 (in ° C)	Δ_{4fr} (Herzschläge/ Min.)		Δ_{4fr} (Atemzüge/ Min.)	
	nach Chinin	nach Pyrogen 1. Gipf. 2. Gipf.		nach Chinin	nach Pyrogen 1. Gipf. 2. Gipf.	nach Chinin	nach Pyrogen 1. Tiefp. 2. Tiefp.
Dosis in mg/kg							
300 n = 1	-0,6	+1,1 +1,65	+8,35	-6,1 -6,2	+90 (47%)	+18 (7%) + 0	+68 (121%) - 70 (57%) - 66 (54%)
350 n = 1	-0,5	+1,5 +2,2	-1,4	-6,5 -2,5	+72 (34%)	- 12 (4%) - 6 (2%)	+19 (9%) -164 (68%) -172 (69%)

war ein weiterer Anstieg festzustellen. Gegen Ende der Versuche schwankte sie wieder um den Ausgangswert.

Die Atemfrequenz erhöhte sich stark nach der Chininmedikation, fiel aber nach der Pyrogengabe wieder ab. Sie erreichte später den Ausgangswert.

c) Endogene Pyrogenbildung nach Chinin und Pyrogen

Zur Übersicht folgende 4 Tabellen.

Tabelle 13: 1) 0,001 mg/kg Pyrogen, nach 10-15 Min. Chinin

Spendertiere

Empfängertiere

Chinin in mg/kg	Δt_R		Diff. zw. Ausg. wert u. höchstem Wert nach Plasma (in °C)	Fieberverlauf
	nach Pyrogen (in °C)	nach Chinin (in °C)		
350 n = 1	- 0,15	+ 0,45	→ + 0,4	2-gipflig
350 n = 1	+ 0	- 0,1	→ + 0,85	2-gipflig
350 n = 1	+ 0	+ 0,3	→ + 2,0	1-gipflig

Tabelle 14: 2) 0,001 mg/kg Pyrogen, nach 45-60 Min. Chinin

Spendertiere

Empfängertiere

Chinin in mg/kg	Δt_R		Diff. zw. Ausg. wert u. höchstem Wert nach Plasma (in °C)	Fieberverlauf
	nach Pyrogen (in °C)	nach Chinin (in °C)		
350 n = 1	+ 1,05	- 0,15	→ + 0,55	1-gipflig
350 n = 1	+ 1,5	- 0,25	→ + 0,45	2-gipflig
350 n = 1	+ 1,35	- 1,1	→ + 0,4	2-gipflig

Tabelle 15: 3) Chinin, nach 45-60 Min. 0,001 mg/kg Pyrogen
(siehe Abbildung 1)

Spendertiere		Empfängertiere		
Chinin in mg/kg	Δt_R nach Chinin (in °C)	nach Pyrogen (in °C)	Diff. zw. Ausg. wert u. höchstem Wert nach Plasma (in °C)	Fieberverlauf
350 n = 1	- 0,2	+ 1,35	→ + 0,3	2-gipflig
350 n = 1	+ 0,05	+ 0,95	→ + 0,8	2-gipflig
350 n = 1	- 0,35	+ 0,35	→ + 0,85	2-gipflig
500 n = 1	- 0,15	+ 0,85	/	/
500 n = 1	- 0,15	+ 1,1	→ + 1,65	2-gipflig
500 n = 1	- 0,8	+ 0,6	→ + 1,4	2-gipflig

Tabelle 16: 4) Chinin, nach 10-15 Min. 0,001 mg/kg Pyrogen

Chinin in mg/kg	Δt_R nach Chinin und Pyrogen (in °C)	Diff. zw. Ausg. wert u. höchstem Wert nach Plasma (in °C)	Fieberverlauf
500 n = 1	+ 0,35	/	/
500 n = 1	+ 0,6	→ + 1,0	1-gipflig

Die Tabellen zeigen das Verhalten der Rectaltemperatur nach der Medikation bei den Spendertieren, das Verhalten der Rectaltemperatur nach der Plasmainjektion bei den Empfängertieren.

Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, war bei den Spendertieren, die zunächst Chinin, danach Pyrogen erhalten hatten, (Tabelle 15 und 16) ein Anstieg der Rectaltemperatur festzustellen. Die Tiere, die zuerst Pyrogen, nach 10 bis 15 Min.

350 mg/kg Chinin (Tabelle 13) bekamen, zeigten nur einen geringen Anstieg der rectalen Ausgangstemperatur, während bei den Kaninchen, die zuerst Pyrogen, nach 45-60 Min. Chinin (Tabelle 14) erhalten hatten, ein Abfall der Rectaltemperatur nach der Chininapplikation zu beobachten war. Ohrtemperatur, Herz- und Atemfrequenz verhielten sich wie in früheren Versuchen.

Bei den Empfängertieren stieg nach der Plasmainjektion (17,5 ml; $\sigma = 1,4$ ml; $\epsilon = 0,4$ ml) die Rectaltemperatur an. Lediglich in 2 Versuchen, bei denen die Spendertiere mit 500 mg/kg gefüttert wurden, war kein Anstieg festzustellen. Nachdem die Empfängertiere den höchsten Fieberwert überschritten hatten, fiel ihre Rectaltemperatur zum Ausgangswert ab. Die Dauer der Versuche schwankte zwischen 3 und 10 Stunden. Die Ohrtemperatur fiel vorübergehend unmittelbar nach der Plasmainjektion ab.

Herz- und Atemfrequenz veränderten sich nur geringfügig.

III. Diskussion

Durch die Anwendung der beschriebenen Pharmaka ließ sich die Pyrogenreaktion folgendermaßen verändern:

1. Das exogene Fieber wurde unterdrückt, abgeschwächt oder zeigte einen verzögerten Beginn. Der erste Gipfel wurde in manchen Versuchen zugunsten des zweiten unterdrückt, woraus ein mehr eingipfliger Verlauf resultierte.
2. Das endogene Fieber blieb unbeeinflusst, wurde unterdrückt oder trat bis zur Zeit der Übertragung nicht in Erscheinung, da der Abbau des exogenen Pyrogens gehemmt oder verlangsamt war. In diesen Fällen konnte daher im Empfängertier eine zweigipflige Reaktion beobachtet werden.

Eine eindeutige Gesetzmäßigkeit der endogenen Pyrogenreaktion in Abhängigkeit von der Verlaufsform des exogenen Fiebers konnte bisher nicht erkannt werden.

Folgende Kombinationen wurden beobachtet:

Nach einer normalen exogenen Pyrogenreaktion folgte die übliche eingipflige endogene Pyrogenbildung; nach abgeschwächter exogener Pyrogenreaktion wurde im Empfängertier eine zweigipflige Reaktion, die der exogenen Pyrogenwirkung ähnelte, oder eine eingipflige endogene Pyrogenbildung beobachtet; nach unterdrückter exogener Pyrogenreaktion konnte exogenes Pyrogen - und in einem anderen Teil der Versuche keine Pyrogenwirkung - auf das Empfängertier übertragen werden.

Allen untersuchten Substanzen war eine hemmende Wirkung auf das adrenerge System und das Serotonin wahrscheinlich mit Ausnahme des Isoptin[®] gemeinsam. (8, 10, 20)

Es stellt sich die Frage, ob über diese gemeinsame Wirkung die verschiedenen Effekte auf die exogene Pyrogenreaktion erklärbar sind. Faßbare Kriterien der Adrenalinwirkung waren in unseren Versuchen die Herzfrequenz, die Ohrtemperatur und evtl. die Atemfrequenz (infolge der Beeinflußbarkeit der Bronchialmuskulatur). Dabei muß allerdings bedacht werden, daß Überlagerungen der Adrenalinwirkung durch regulative Vorgänge, wie sie die Temperatursteigerung oder der Kreislauf (peripherer Widerstand) erfordern, möglich sein können. Auch andere Wirkungskomponenten der einzelnen Pharmaka lassen unter Umständen Adrenalinwir-

kungen nicht sichtbar werden. Durch Ergotamin war eine beträchtliche Drosselung der Herzfrequenz erzielbar, während Dihydroergotoxin einen wesentlich geringeren Einfluß hatte. Die Atemfrequenz lag bei Ergotamin meist höher als bei Dihydroergotoxin, während umgekehrt die Ohrtemperatur unter Dihydroergotoxin stärker anstieg. α -Methyl-Dopa, das eine Verarmung an Katecholaminen bewirkt, führte zu einer Depression der Atemfrequenz. Unter Isoptin ^(R) trat eine starke Herabsetzung der Herzfrequenz ein.

Auf Grund dieser differenten Wirkungen konnte ein sicherer Zusammenhang zwischen adrenolytischer- und Anti-Serotonin-Aktivität und Fieberbeeinflussung nicht festgestellt werden. Es sind wahrscheinlich andere Wirkungsspezifitäten, die im einzelnen für die Beeinflussung der exogenen und endogenen Fieberreaktion ursächlich in Frage kommen.

So ist beim Isoptin ^(R) daran zu denken, daß erst durch hohe Dosen eine Hemmung des exogenen Pyrogens zu erzielen war. Durch größere Isoptinmengen soll eine Zunahme der Gehirndurchblutung bewirkt werden. ⁽¹⁷⁾ Es erscheint daher möglich, daß die Isoptineffekte in unseren Versuchen durch eine direkte zentrale Wirkung zu erklären sind. Auch für das α -Methyl-Dopa sind zentrale Wirkungen beschrieben worden (z.B. Sedierung). ⁽¹³⁾ Die Sekale-Alkaloide haben unmittelbare Wirkung auf das ZNS und z. T. auf die Gefäße (Ergotamin-Gangrän). ⁽⁸⁾ Dem Chinin werden neben seinen Stoffwechselwirkungen auch direkte auf die Temperaturregulation zuerkannt. ⁽⁹⁾

So ist zu vermuten, daß die geschilderten Wirkungen der Pharmaka auf die Pyrogenreaktion in erster Linie durch spezifische Beeinflussungen des ZNS oder anderer Organe verursacht werden. Die Bedeutung des Adrenalinmechanismus für die geschilderten Probleme konnte noch nicht hinreichend geklärt werden.

Zusammenfassung

1. In 124 Versuchen am Kaninchen verschiedener Rasse und beiderlei Geschlechts wurde die Wirkung sympathikolytisch wirksamer Pharmaka (Isoptin[®], α -Methyl-Dopa, Ergotamin und Dihydroergotoxin) und von Chinin auf die exogene und endogene Fieberreaktion nach einem bakteriellen Pyrogen untersucht.
2. Es ergab sich, daß alle Pharmaka bei geeigneter Dosierung eine abschwächende oder aufhebende Wirkung auf das exogene Pyrogen-Fieber zeigten.
3. Die endogene Pyrogenwirkung wurde unterschiedlich beeinflusst: Isoptin[®] (5,9 - 9,0 mg/kg) wirkte am Spendertier antipyretisch, wenn an der Herzfrequenz eine sympathikolytische Wirkung nachweisbar war. Am Empfängertier war sowohl exogenes als auch endogenes Pyrogen nachweisbar.

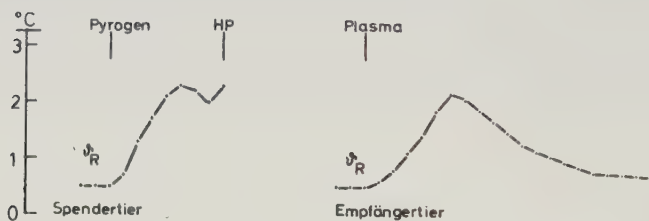
 α -Methyl-Dopa, Ergotamin und Dihydroergotoxin erzeugten am Spender-tier eine abgeschwächte Pyrogenreaktion; am Empfängertier ließen sich exogenes und endogenes Pyrogen nachweisen.

Beim Chinin (350 mg/kg) wurde die antipyretische Wirkung am Spendertier hauptsächlich dann festgestellt, wenn es nach der Pyrogenapplikation gegeben wurde. Am Empfängertier waren beide Pyrogenarten (exogenes und endogenes Pyrogen) nachzuweisen.

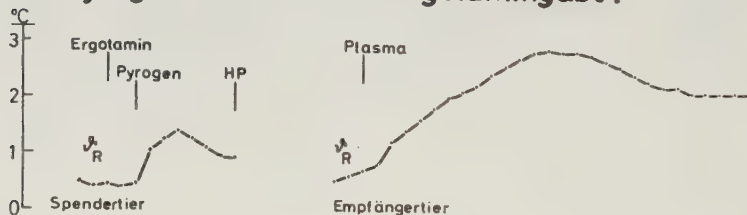
Es wird vermutet, daß nicht die adrenolytische Wirkung für die beobachteten Phaenomene verantwortlich zu machen sind, sondern spezifische Angriffspunkte der einzelnen Pharmaka im ZNS oder anderen Organsystemen anzunehmen sind.

Hemmung des exogenen Pyrogenabbaus durch Ergotamin und Chinin.

a.) normale Pyrogenreaktion.



b.) Pyrogenreaktion nach Ergotamingabe.



c.) Pyrogenreaktion nach Chiningabe.

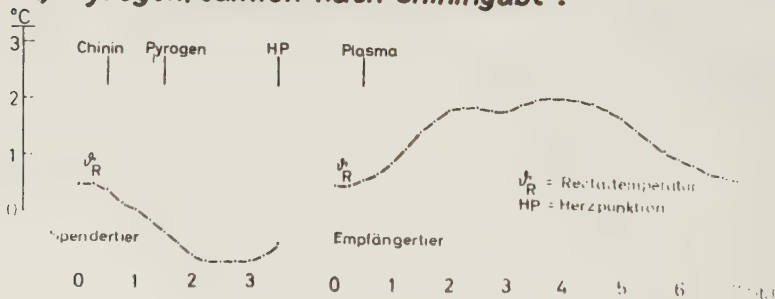


Abbildung 1

Anmerkung

Zu a.) 0,001 mg/kg Pyrogen.

Zu b.) 2 mg/kg Ergotamin (Infusion) 45 Min. nach Beginn der Infusion 0,001 mg/kg Pyrogen.

Zu c.) 500 mg/kg Chinin peroral, 60 Min. nach der Verfütterung 0,001 mg/kg Pyrogen.

Dazu jeweils das Verhalten der Empfängertiere nach der Plasmainjektion.

Literaturverzeichnis

1. Atkins, E. and W.B. Wood, Jr. Studies of the pathogenesis of fever.
I. The presence of transferable pyrogen in the blood stream following the injection of typhoid vaccine.
J. Exper. Med. 101, 519, 1955
2. Atkins, E. and W.B. Wood, Jr. Studies of the pathogenesis of fever.
II. Identifikation of an endogenous pyrogen in the blood stream following the injection of typhoid vaccine.
J. Exper. Med. 102, 499, 1955
3. Bennet I.L., Jr., R.G. Petersdorf and W.R. Keene. Pathogenesis of fever: evidence for direct central action of bacterial endotoxins.
Tr. A. Am. Physicians 70, 64, 1957
4. Gerlach, E. and Deuticke, B. Der Einfluß von α -Isopropyl - α [(N-methyl-N - homoveratryl) - γ aminopropyl] - 3,4 - dimethoxyphenylacetonitril, einer coronargefäßerweiternden Substanz, auf den Abbau von Adenin-Nucleotiden im Myocard bei Sauerstoffmangel. Arzneimittel-Forsch. 13, 177-178, 1963
5. Haan, J. and Schmidt, A.W. Pharmacological studies on the effect caused by pyrogen on rabbits. Biochemical and Neurophysiological Correlation of Centrally Acting Drugs - Proceedings of the 2nd International Pharmacological Meeting, Prague, 20-23 August 1963. S. 211
6. Haas, H. und Härtfelder, G. α -Isopropyl - α [(N-methyl - N - homoveratryl) - γ - aminopropyl] - 3,4 - dimethoxyphenylacetonitril, eine Substanz mit coronargefäßerweiternden Eigenschaften. Arzneimittel-Forsch. 12, 549-558, 1962
7. Hartleb, O. und Nöcker, J. Heilmeyer / Holtmeier "Therapie des Bluthochdrucks". Medizinische Klausurgespräche 2. S. 1-7. Verlag für Gesamtmedizin GmbH, Berlin/Freiburg.

8. Hausschild, F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie (Thieme, Leipzig, 1960) S. 611
9. Hausschild, F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie (Thieme, Leipzig, 1960) S. 942.
10. Hess, S.M., Connamacher, R.H., Ozahi, M. and Udenfriend, S. The effects of α -methyl - dopa and α -methyl - metatyrosine on the metabolism of norepinephrine and serotonin in vivo. zit. nach Berichte Physiologie 237, 216, 1962
11. Konzett, H. and Rothlin, E. Investigations on the hypotensive effect of the hydrogenated ergot alkaloids. Brit. J. of Pharmacol. 8, 201, 1953
12. Kroneberg, G. Heilmeyer / Holtmeier "Therapie des Bluthochdrucks". Medizinische Klausurgespräche 2. S. 1-8. Verlag für Gesamtmedizin GmbH, Berlin/Freiburg.
13. Leroy, J.G. 5-Hydroxytryptamine levels in brain of mice pretreated with α -methyl-dopa. zit. nach Berichte Physiologie 238, 273, 1962
14. Levy, B. and Ahlquist, R.B. An analysis of adrenergic blocking activity. zit. nach Berichte Physiologie 234, 237, 1962
15. Möller, K.O. Pharmakologie (Benno Schwabe, Basel-Stuttgart, 1958) S. 480
16. Schlepper, M. und Witzleb, E. Tierexperimentelle Untersuchung über die Veränderungen von Coronardurchblutung und Sauerstoffverbrauch des Herzens nach α -Isopropyl α - [(N-methyl - N - homoveratryl) - β - aminopropyl] - 3,4 - dimethoxyphenylacetonitril. Arzneimittel-Forsch. 12, 559-561, 1962
17. Schmahl, F.W. und Betz, E. Die Wirkung von α -Isopropyl - α [(N-methyl - N - homoveratryl) - β - aminopropyl] - 3,4 - dimethoxyphenylacetonitril auf die Durchblutung von Myocard, Leber, Niere, Skelettmuskulatur und Gehirn der Katze. Arzneimittel-Forsch. 14, 1159-1160, 1964

18. Schwarzmann, K. R. Diss. Marburg 1961
19. Wieser, M.L. Diss. Marburg 1963
20. Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Alms, U. und Schott, G.
Untersuchungen über antagonistische Effekte verschiedener Antiphlogistica sowie Muskelrelaxantien gegen Histamin und Serotonin.
zit. nach Berichte Physiologie 234, 92, 1962

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. W. Schmid, möchte ich für die Anregungen und die freundliche Hilfe und Anleitung bei der Arbeit danken.

Auch Herrn Dr. J. Haan möchte ich meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Dr. H. Heuser danke ich für die Übernahme des Correferates.

Lebenslauf

Als zweiter von drei Söhnen des Dentisten Franz Walbaum und seiner Ehefrau Auguste geb. Dassel wurde ich, Bruno Walbaum, am 25.5.1940 in Verl, Kreis Wiedenbrück, geboren.

Ostern 1946 wurde ich in Verl eingeschult. Von 1950 bis 1956 besuchte ich das Progymnasium in Rietberg und legte am 3. März 1959 die Reifeprüfung am Städt. Gymnasium in Wiedenbrück ab. Im Sommersemester 1959 begann ich an der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster mit dem Studium der Zahnheilkunde. Die zahnärztliche Vorprüfung legte ich am 31. Oktober 1961 ab. Im Sommersemester 1962 und im Wintersemester 1962/63 setzte ich mein Studium an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br. fort. Seit Beginn des Sommersemesters 1963 besuchte ich die Philipps-Universität Marburg/Lahn, wo ich am 14. September 1964 das zahnärztliche Staatsexamen bestand.

Seit Oktober 1964 arbeite ich an meiner Promotionsarbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

An der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster:

Becher, Becker, Brettschneider, Caspers, Eichner, Giese, Hillenbrand, Issel, Kappler, Karwetzky, Klemm, Knoche, Lehnartz, Lerche, Menne, Micheel, Morgenroth, Müller-Limmroth, Otte, Pieper, Porthaine, Rauen, Rensch, Roths Schuh, Schütz, Wannenmacher.

An der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.:

Büchner, Eschler, Grundmann, Heidenreich, Hoffmann, Noltenius, Pfister, Rehm, Schreiber, Schuboth, Wöhler.

An der Philipps-Universität Marburg/Lahn:

Braun-Falco, Gedigk, Hering, Heuser, Hornung, Janke, Korb, Kottmeyer, Löhr, Marx, Maurath, Pantke, Schiff, Schmid, Siegert, Siess.

